

Aus dem Fachbereich Klinische Forschung
der Schering A.G. Berlin/Bergkamen
Direktor: Professor Dr. med. Gerhard Laudahn

PHARMAKOKINETIK UND KLINISCHE
PHASE-1-UNTERSUCHUNGEN EINES NEUEN
TRICHOMONACIDEN WIRKSTOFFS

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Bernd Wagener

aus Bleicherode/Harz

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Fachbereich Klinische Forschung
der Schering A.G. Berlin/Bergkamen

Direktor: Prof. Dr. med. Gerhard Laudahn

Pharmakokinetik und klinische Phase-1-Untersuchungen eines
neuen trichomonaciden Wirkstoffs

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Bernd Wagener
aus Bleicherode/Harz

Referent: Professor Dr. Gerhard Laudahn

Korreferent: Professor Dr. E. Riethbrock



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 27. Januar 1976

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	1
1.1 Fragestellung und Ziel der Arbeit	4
2. <u>Material und Methodik</u>	5
2.1 Prüfsubstanz	5
2.2 Pharmakokinetische Untersuchungen	6
2.2.1 Abkürzungen und Formeln	7
2.2.2 Probanden	9
2.2.3 Messungen der Radioaktivität	10
2.2.4 Dünnschichtchromatographie	11
2.2.5 Urin- und Plasmaextraktion	11
2.3 Klinische Phase-1-Untersuchungen	12
2.3.1 Krankengut	12
2.3.2 Prüfmethodik	13
3. <u>Ergebnisse</u>	15
3.1 Pharmakokinetische Untersuchungen	15
3.1.1 Anteil des unveränderten Wirkstoffes an der gemessenen Gesamtradioaktivität im Plasma und Urin	15
3.1.2 Konzentrations-Zeit-Kurven nach i.v.- und p.o.-Applikationen	16
3.1.3 Kinetische Werte von ZK 25095 und rechnerische Körperkonzentrationen nach wiederholten Applikationen	18
3.2 Klinische Phase-1-Untersuchungen	21
4. <u>Diskussion</u>	23
5. <u>Zusammenfassung</u>	26
6. <u>Abbildungen und Tabellen</u>	29
7. <u>Literaturverzeichnis</u>	42

1. Einleitung

Seit DONNE 1837 die *Trichomonas vaginalis* als begeißelte Protozoen in der Vagina beschrieb und anfangs an deren Pathogenität gezweifelt wurde, bestehen seit den Untersuchungen von HESSELTINE (10) 1940, TRUSSEL (27) 1947, BAUER (2) 1961 und KRAUSHOLD (14) 1961 keine Gründe mehr, die Pathogenität der *Trichomonas vaginalis* abzulehnen. In zunehmendem Maße wird die Rolle der *Trichomonas vaginalis* als induzierender Faktor der Präkanzerose der Portio diskutiert (4).

Als wirksames Mittel gegen Vaginaltrichomoniasis wurden von DUREL und Mitarbeitern in den Jahren 1959/60 erstmals Imidazolderivate beschrieben (7). Im Jahre 1971 veröffentlichte ASHERA (CSSR) eine Studie, mit der der Rückgang des Trichomonadenbefalls bei einem gleich großen Kollektiv nach Einführung von Imidazolpräparaten gegen Trichomonasinfektion bewiesen wurde (vor Einführung von Imidazolpräparaten 1964 38,8% Trichomonasbefall, nach Anwendung von Imidazolderivaten Rückgang der Durchseuchung auf 26,1%).

Wie groß der Trichomonadenbefall trotz Einsatz der oben genannten Pharmaka ist, konnten SCHNELL und Mitarbeiter (23) 1972 in einer Repräsentativstudie an 2008 Frauen in einer deutschen Großstadt zeigen: Es wurden eine Befallshäufigkeit von $9,0 \pm 1,38\%$ ermittelt, wobei die Infektionsrate signifikant altersabhängig war. In der Gruppe der 40 - 54jährigen lag sie mit 16,0% am höchsten. Nach zytologischen Abstrichuntersuchungen in der Göttinger Frauenklinik

konnten BECK und Mitarbeiter () im Sommer 1974 eine Infektionshäufigkeit von 10,3% mit einem Häufigkeitsgipfel bei einem Durchschnittsalter von 44 Jahren mit 18% ermitteln.

Bei dem Versuch, der offensichtlich sich erhöhenden Infektionsrate mit *Trichomonas vaginalis* erfolgreich zu begegnen, werden die unterschiedlichsten Behandlungsmethoden und Präparate angewandt. Dabei werden von den Autoren medikamentöse Behandlungsmethoden zum Teil lokal und systemisch in Kombination oder nur systemisch beschrieben. Die dabei verwandten Gesamtdosen der verschiedensten Präparate schwanken zwischen 10,0 g und 3,6 g bei unterschiedlichen Therapieerfolgen (9, 15, 18).

In Hinblick auf die beträchtliche Durchseuchungsrate und die Nachteile der bisher gebräuchlichen Medikamente, sowohl durch relativ hohe Gesamtdosierungen und unterschiedliche Applikationsmethoden, erscheint es sinnvoll, nach einen neuen Wirkstoff zu suchen.

Eine neue Substanz, die sich in vitro und tierexperimentell durch eine starke trichomonazide Wirkung auszeichnet, wurde kürzlich von der Schering A.G. entwickelt. Dabei handelt es sich um das 3-(5-Nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen-amino)-5-morpholino-methyl-2-oxazolidin, Hydrochlorid, das als Prüfpräparat ZK 25095 für die vorliegenden Untersuchungen zur Verfügung gestellt wurde. Die vorausgegangenen toxikologischen Prüfungen am Tier hatten keine Befunde ergeben, die für

eine erste Anwendung dieses Wirkstoffes am Menschen prohibitiv gewesen wären.

Die klinische Prüfung eines neuen Pharmakon am Menschen erfolgt heute in 3 Phasen:

- a) In Phase 1 werden an einer kleinen Probandenzahl die grundlegenden Versuche zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik (Wirksamkeit, Dosisfindung, Verträglichkeit) durchgeführt.
- b) In der Phase 2 werden an einer begrenzten Zahl Kranker Wirksamkeit und Verträglichkeit im kontrollierten klinischen Versuch geprüft.
- c) Rechtfertigen die Ergebnisse eine Fortführung der Prüfung, so werden in der Phase 3 der erweiterten klinischen Prüfung die Untersuchungen auf eine große Zahl von Patienten in verschiedenen Ländern ausgedehnt.

In der vorliegenden Arbeit wird der Wirkstoff ZK 25095 einer klinischen Prüfung in der Phase 1 unterzogen.

Im einzelnen lautet die Fragestellung wie folgt:

1. Wie verhalten sich Resorption, Verteilung und Ausscheidung des zu prüfenden Präparates ZK 25095 nach oraler und intravenöser Applikation?
2. Welche Rückschlüsse lassen sich aus den pharmakokinetischen Untersuchungsergebnissen für die klinisch zu testenden Dosen ziehen?
3. Wie sind Wirksamkeit und Verträglichkeit verschiedener Dosen des Präparates nach den Ergebnissen einer klinischen Phase-I-Prüfung zu beurteilen?

2. Material und Methodik

2.1 Prüfsubstanz

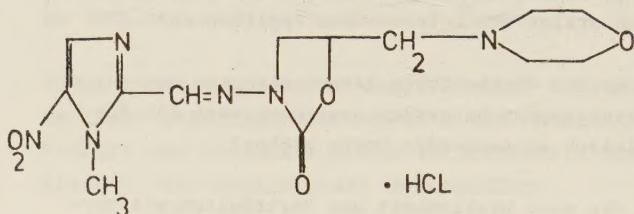


Abb. 1: 3-(5-Nitro-1-methyl-2-imidazolyl-methylen-amino)-5-morpholino-methyl-2-oxazolidin, Hydrochlorid = ZK 25095

Die Substanz ist schwach gelb gefärbt und in Wasser leicht löslich. Sie besitzt einen deutlich bitteren Eigengeschmack. In vitro zeigt sie neben einer schwachen antibakteriellen Aktivität eine stark trichomonazide Wirkung. Diese wurde im Department Chemotherapie der Pharma Forschung Schering A.G. von Dr. H.-J. KESSLER im Standard-Modell-Versuch für die tierexperimentelle Wirksamkeitsbestimmung der Trichomonacide nachgewiesen. Die Substanz eliminierte bei oraler Gabe *Trichomonas vaginalis* aus einem experimentell erzeugten Abszeß in der Rückenhaut einer Maus (20). Bei 3 untersuchten Spezies (Maus, Ratte und Hund) hatten toxikologische Prüfungen nach mehrmaliger täglicher oraler und lokaler Gabe eine gute Verträglichkeit gezeigt (21).

2.2

Pharmakokinetische Untersuchungen

Die Pharmakokinetik beschreibt die quantitative Auseinandersetzung zwischen zugeführter Substanz und Organismus. Durch Messung von Konzentrationsabläufen der gegebenen Substanz und ihrer Metaboliten in den verschiedenen Kompartimenten des Organismus können Aussagen über Resorption, Verstoffwechselung, Verteilung und Ausscheidung gemacht werden. Dabei bedient man sich der erreichbaren Körpergewebe und Ausscheidungen, wie Blut, Urin und Faeces.

Um die Substanz auf ihrem Weg durch den Körper verfolgen zu können, wurde sie für die eigenen Versuchsreihen durch Einbau von ^{14}C in Position 2 des Oxazolidinon-Ringes radioaktiv markiert.*

Parallel zu den eigenen Radioaktivitätsmessungen führte Dr. KESSLER im Department Mikrobiologie der Schering A.G. mikrobiologische Wirkstoffbestimmungen mit Hilfe des Agardiffusionstests im Blutplasma und Harn von 3 Versuchspersonen durch. Die klinische Methodik war die gleiche, wie bei der Versuchsreihe mit der radioaktiv markierten Substanz, so daß ein Vergleich beider Versuchsreihen später berechtigt ist.

2.2.1

Abkürzungen und Formeln

Im weiteren Text werden folgende Abkürzungen verwendet:

* Die markierte Substanz wurde freundlicherweise von Dr. P. E. SCHULZE, Abteilung Biodynamik der Schering A.G. zur Verfügung gestellt.

% d.D.	=	% der applizierten Dosis
p.a.	=	post applicationem
i.v.	=	intravenös
p.o.	=	per os
KV	=	Körpervolumen (l)
BV	=	Gesamt-Blutvolumen (ml, $KV \times F$)
PV	=	Gesamt-Plasmavolumen (ml, $KV \times F'$)
V	=	Verteilungsvolumen (l)
vV	=	Verteilungsvolumen (% KV)
tV	=	Verteilungszeit (t)
Y ₀	=	extrapolierte Anfangskonzentration zum Zeitpunkt t ₀ (% d.D./BV)
Y' ₀	=	extrapolierte Anfangskonzentration zum Zeitpunkt t ₀ (% d.D./PV)
F	=	Blutfaktor (ml Blut/l KV)
F'	=	Plasmafaktor (ml Plasma /l KV)
tH	=	Eliminations-Halbwertszeit im Blut oder Plasma (t)
CR	=	renale Clearance (ml/min)
CT	=	totale Clearance (ml/min)
M	=	Maximalkonzentration im Blut oder Plasma (% d.D.)
tM	=	Zeitpunkt der Maximalkonzentration (t)
cM	=	Höhe der Maximalkonzentration (% d.D.)
R	=	Resorption (% d.D.)
E	=	Gesamt-Elimination mit Urin und Faeces (% d.D.)
U:F	=	Ausscheidungsverhältnis Urin:Faeces
τ	=	Dosierungsintervall
ϵ	=	relatives Dosierungsintervall ($\tau : tH$)

Die Auswertung der Meßergebnisse erfolgte vorwiegend graphisch. Für die Ermittlung der kinetischen Werte der Tab. 2 wurden außerdem die folgenden Formeln

verwendet, bezüglich deren Herleitung auf die Literaturstellen (5 , 6 , 8 , 17 ,) verwiesen wird:

$$VV = \frac{10 \times F'}{Y'0} \quad (\text{Formel 1})$$

In die Formel 1 wurde $F' = 45$ ml eingesetzt (entsprechend $F = 80$ ml Blut/l KV für Männer). $Y'0$ ergab sich aus den Ordinatenabschnitten der auf to verlängerten Konzentrations-Zeit-Kurven der i.v.-Applikation bei halblogarithmischer Darstellung (Vergl. Abb. 6).

$$tH = \frac{0,3 \times \Delta t}{\Delta \lg c} \quad (\text{Formel 2})$$

In der Formel 2 bedeutet $\Delta \lg c$ den zum Zeitraum Δt gehörigen Ordinatenabschnitt einer halblogarithmischen Konzentrations-Zeit-Kurve (Vergl. Abb. 6 und 10).

$$CR = \frac{\% \text{ d.D./min (Urinausscheidung)} \times KV \times F'}{\% \text{ d.D./PV}}$$

(Formel 3)

$$CT = \frac{6,93 \times vV \times KV}{tH} \quad (\text{Formel 4})$$

$$R = U_{P.O.} + \frac{U_{P.O.}}{U:F_{i.v.}} \quad (\text{Formel 5})$$

In der Formel 5 bedeutet $U_{p.o.}$ die im Urin nach oraler Applikation gemessene Menge (% d.D.) und $U:F_{i.v.}$ das Ausscheidungsverhältnis nach der i.v. Applikation.

Die Gewebsspiegel nach wiederholter Applikation (Abb. 11) wurden nach folgender Formel errechnet:

$$Y_t = Y_a \times 2^{-t} \quad (\text{Formel 6})$$

In der Formel 6 bedeutet Y_t einen beliebigen Punkt auf einer abfallenden Konzentrations-Zeit-Kurve und Y_a eine beliebige Anfangskonzentration.

2.2.2 Probanden

An den Versuchen nahmen 6 gesunde Männer im Alter von 25 - 50 Jahren mit Körpergewichten zwischen 70 und 80 kg teil. Drei der Probanden erhielten einmalig je 500 mg ZK 25095 ohne radioaktive Markierung in Form von magensaftlöslichen Kapseln. Die Plasma- und Urinspiegel wurden bei diesen drei Probanden mikrobiologisch bestimmt (Versuchsreihe Dr. KESSLER). Die drei anderen Probanden erhielten je 250 mg ZK 25095 in Form einer Tablette. Jede dieser Tablette enthielt 50 μCi ^{14}C -markiertes ZK 25095. Zwei der zuletzt genannten erhielten außerdem in einem weiteren Versuch 10 mg ZK 25095 mit je 50 μCi ^{14}C intravenös appliziert.

Nach Applikation der Substanz wurden nach entsprechendem Versuchsplan (Vergl. Abb. 2) Blut entnommen, sowie Urin und Faeces gesammelt. Urin und

Faeces wurden bis zur Weiterverarbeitung sofort eingefroren. Beim Blut wurde sofort nach Entnahme das Plasma abzentrifugiert und separat vom Restblut eingefroren.

2.2.3 Messung der Radioaktivität

Die Meßproben wurden in folgender Weise vorbereitet: Je 0,5 ml Urin wurden mit 20 ml Scintillationsmischung A versetzt. Je 0,5 ml Blut oder Plasma wurden bei 50°C getrocknet und anschließend im Tritium Carbon Oxidzyzer (Modell 3C5) verbrannt. Das entstehende $^{14}\text{CO}_2$ wurde in Aethanolamin absorbiert und mit je 10 ml Scintillationsmischung B versetzt. Faecesproben wurden zunächst gefriergetrocknet und anschließend trocken homogenisiert. Je 50 mg dieser Trockenmasse wurden, wie das Blut, weiter aufbereitet.

Die Scintillationsmischung A bestand aus:
10 g 2,5-Diphenyloxazol (PPO), 0,25 g 2,2-p-Phylen- bis- (5-Phenyloxazol) (POPOP), 100 g Naphtalin, Dioxin ad 1000 ml.

Die Scintillationsmischung B bestand aus:
11 g PPO, 0,8 g POPOP, Toluol ad 1000 ml.

Die Radioaktivitätsmessungen erfolgten mit dem TriCarb Liquid Scintillation Spectrophotometer Modell 3380 der Firma Packard.

2.2.4 Dünnschichtchromatographie

Für die Dünnschichtchromatographie werden selbstgefertigte, mit Kieselgel F 254 der Firma M e r c k beschichtete Platten, Schichtdicke 0,25 mm, Format 20 x 20 cm, verwendet. Die Platten wurden mit je 100 µl der Meßproben beschickt. Als Laufmittel wurden Chloroform : Methanol = 4 : 1 verwendet. Der Durchlauf der Lösungsmittelfront bis zum Ober- rand der Platten wurde abgewartet (ca. 90 Min.). Nach der Entwicklung wurde die Kieselgelschicht in Fraktionen abgeschabt; jede Fraktion wurde mit 0,5 ml Methanol suspendiert, mit 15 ml Scintillations- mischung A vermischt und gemessen.

2.2.5 Urin- und Plasmaextraktion

Je 1 ml Urin oder Plasma wurden mit je 1 ml Chloro- form : Methanol = 4 : 1 versetzt. Danach wurde 1 Minute geschüttelt und 3 Minuten bei 3000 g zentri- fugiert. Es bildeten sich zwei Phasen mit einem Volumenverhältnis, Ober- zu Unterphase wie 3 : 2. Zur Bestimmung der Phasenverteilung der Radioaktivi- tät wurden je 200 µl der ursprünglichen Probe und 200 µl der zugehörigen Oberphase gemessen. Die Berechnung (% organisch extrahierbar) erfolgte nach der Gleichung:

$$\% \text{ org.} = \frac{(P - 1,2 \times OP) \times 1,1}{P} \times \% \text{ d.D.}$$

(P = cpm/200 µl Urin oder Plasma, OP = cpm/200 µl der wässrigen Oberphase der Extraktionen, % d.D.= Radioaktivitätsmessung im Gesamturin oder -plasma).

Der Faktor 1,2 ergibt sich aus der Volumenverteilung zwischen organischer und wässriger Phase. Wie Vorversuche ergaben, wurden mit der ersten Extraktion ca. 90 % der insgesamt organisch extrahierbaren Aktivität erfaßt. Die Korrektur zu 100 % erfolgte mit dem Faktor 1,1 der Formel.

2.3 Klinische-Phase-I-Untersuchungen

2.3.1 Krankengut

Die Untersuchungen wurden an 43 weiblichen Patienten im Alter zwischen 19 und 52 Jahren mit Trichomoniasis durchgeführt. Die Patienten befanden sich zum Teil in stationärer (Gynäkologische Abteilung des Martin-Luther-Krankenhauses Berlin), zum Teil in ambulanter Behandlung. Voraussetzung für die Aufnahme in den Versuch war, daß weder die Anamnese noch die gegenwärtigen Befunde der Patientinnen Hinweise auf durchgemachte oder bestehende Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, der Leber, der Nieren und der blutbildenden Organe ergaben. Ferner durften die Patientinnen innerhalb der letzten drei Monate vor Behandlungsbeginn keinerlei trichomonazide Substanzen oral oder lokal angewandt haben, insbesondere keine Antibiotika. Die Frauen durften nicht im Zustand der Gravidität oder der Stillperiode sein und auch keine Steroide einnehmen, um einen eventuell das Trichomonadenwachstum fördernden Faktor auszuschließen.

2.3.2 Prüfmethodik

Der Wirkstoff stand in Form von Tabletten zu 250 mg und 200 mg zur Verfügung. Zur Durchführung des Versuchs wurden zwei Gruppen erstellt. Eine Gruppe mit 19 Patientinnen erhielt täglich 500 mg (morgens und abends je 250 mg) ZK 25095, eine zweite Gruppe von 24 Patientinnen täglich 400 mg (2 x 200 mg) ZK 25095. Beide Gruppen erhielten das Medikament für die Dauer von 6 Tagen.

Innerhalb der Behandlungsperiode sollte kein Geschlechtsverkehr ausgeübt werden. Obwohl das Koitusverbot, soweit beurteilbar, eingehalten wurde, erhielten die Geschlechtspartner der Patientinnen für die gleiche Zeit das Standardpräparat Metronidazol (Clont[®]). Dadurch sollte gewährleistet sein, daß bei eventueller Unwirksamkeit des Versuchspräparates eine Infektion des Partners vermieden würde.

Außerdem wurde auf regelmäßigen Wäschewechsel der behandelten Patientinnen geachtet.

Der Nachweis der Trichomonaden erfolgte mikroskopisch im Nativpräparat unmittelbar nach Abstrich aus dem hinteren Scheidengewölbe unter Auszählung von vier Gesichtsfeldern bei 250-facher und 450-facher Vergrößerung. Die Kontrolle der Therapie wurde nicht später als drei Tage nach Therapieende und unmittelbar nach der ersten, auf die Behandlung folgende Menstruation vorgenommen.

Neben der gründlichen Anamnese wurden bei den Patientinnen vor und nach der Behandlung folgende Labor-

werte geprüft:

BSG (Blutkörperseinkungsreaktion), SGOT (Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase), SGPT (Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase), alkalische Phosphatase, Bilirubin, Differentialblutbild und Urinstatus.

Während der Therapieperiode erhielten die Patienten weder oral noch lokal andere trichomonazid-wirkende Substanzen.

Um die Ergebnisse dieser Versuchsreihe zu standardisieren, wurde ein Prüfbogen entwickelt, in dem Befunde, Ergebnisse und Nebenwirkungen eingetragen werden konnten (Abb.12).

3. Ergebnisse

3.1 Pharmakokinetische Untersuchungen

3.1.1 Anteil des unveränderten Wirkstoffes an der gemessenen Gesamtradioaktivität in Plasma und Urin

Die Abb. 3 zeigt die relative Radioaktivitätsverteilungen, die nach der Dünnschichtchromatographie verschiedener Urinproben ermittelt wurden. Jedes Chromatogramm wurde hierfür in 12 Einzelfraktionen aufgeteilt und gemessen. Die mittleren RF-Werte dieser 12 Einzelfraktionen sind auf der Abszisse aufgetragen. Die Summe aller 12 Einzelfraktionen wurde dabei für jedes einzelne Chromatogramm gleich 100 % gesetzt.

Für die Kurve I wurde ^{14}C -markiertes ZK 25095 in vitro einem Leerurin zugesetzt. Für die Kurve 2 wurde eine Probe des 2 - 4 h - Sammelurins der Probanden E.W. nach der p.o.-Applikation von 250 mg ZK 25095 ($50 \mu\text{Ci } ^{14}\text{C}$) chromatographiert. Die Kurven 3 und 4 entsprechen Chromatogrammen der organischen bzw. wässrigen Phasen nach einer einmaligen Extraktion des Urins der Kurve 2.

Aus der Abb. 3 geht hervor, daß die Gesamtradioaktivität des 2 - 4 h - Urins durch Chloroform-Methanol-Extraktion in einen polaren und einen apolaren Anteil aufgetrennt wurde. Der apolare Anteil verhielt sich chromatographisch wie unverändertes ZK 25095. Es war daher wahrscheinlich, daß

nach Extraktion der hydrophobe Wirkstoff in der Chloroformphase und die hydrophilen Metaboliten in der wässrigen Phase enthalten waren.

In der Tab. 1 wurden daher die Ergebnisse zweier Kollektive von je 3 Probanden miteinander verglichen. Das erste Kollektiv erhielt je Proband 500 mg nichtradioaktives ZK 25095 p.o. Die Wirkstoffbestimmung im 46 h - Sammelurin und im Plasma (Dr. KESSLER) erfolgten mikrobiologisch. Das zweite Kollektiv erhielt je Proband 250 mg ^{14}C -markiertes ZK 25095 p.o. Die mutmaßliche Wirkstoffbestimmung beruhte hier auf der Radioaktivitätsmessung der Chloroform-Methanol-Extrakte der Probanden. Die Tab. 1 zeigt, daß die Ergebnisse, die mit beiden Kollektiven ermittelt wurden, innerhalb der Streubreite übereinstimmen.

3.1.2 In den Abb. 4 - 10 wurden Konzentrations-Zeit-Kurven dargestellt, die nach i.v.- (Probanden E.W., W.Sch.: Abb 4,5) und p.o.- (Probanden H.H., E.W., W.Sch.: Abb 7 - 9) Applikationen von ZK 25095 bei drei Probanden gemessen wurden.

In den Abb. 4, 5, 7, 8 und 9 wurde im Normaldiagramm dargestellt: die Radioaktivität im Gesamtblutvolumen (Kurven 1), im Gesamtplasma (Kurven 2), die organisch extrahierbare Radioaktivität des Gesamtplasmavolumens (Kurven 3), die stündliche Radioaktivitätsausscheidung mit dem Urin (Kurven 4) und die organisch extrahierbare stündliche Radioaktivitätsausscheidung mit dem Urin (Kurven 5). Die Abszisseinteilung entspricht den Zeichen nach der Applikation. Die Ordinaten-Zahlen bedeuten

% der applizierten Dosis. Nach den Ausführungen unter 3.1.1 entsprechen die Kurven 3 und 5 den Wirkstoffkonzentrationen im Plasma bzw. den stündlichen Wirkstoffausscheidungen mit dem Urin.

Aus dem Vergleich der Dosisanteile im Gesamtblut (Kurven 1) und dem Gesamtplasma (Kurven 2) geht hervor, daß sich die Radioaktivität annähernd gleichmäßig zwischen Erythrozyten und Blutplasma verteilte.

In Abb. 4 verlaufen die Kurven der stündlichen Urinausscheidung (Kurven 4 und 5) steiler als die Blut-Plasma-Konzentrationskurven (Kurven 1, 2, 3). In den Abb. 5, 7, 8 und 9 verlaufen die Kurven 1 und 5 jeweils annähernd proportional zueinander. In allen Fällen war die Radioaktivität 3 Tage p.a. weitgehend aus dem Körper eliminiert.

Die Abb. 6 und 10 sind Diagramme mit logarithmischer Ordinatenenteilung. Die Achsenbezeichnungen entsprechen denen der Normaldiagramme. Die Kurven 1, 2 und 3 entsprechen wieder der Radioaktivität im Gesamtplasma und -blut sowie der organisch extrahierbaren Radioaktivität im Gesamtplasma. Die Abb. 6 enthält die Mittelwerte der zwei i.v.-Versuche (Abb. 4 und 5). In der Abb. 10 wurden die Mittelwerte der 3 p.o.-Versuche (Abb. 7, 8 und 9) dargestellt.

Den Neigungen der abfallenden Geraden 2 bis 3 entsprechen die Halbwertszeiten der Tab. 2. Den 5 einzelnen Halbwertszeiten der Tab. 2 lagen dem

Prinzip nach gleichartige Einzel-Versuchsverwertungen zugrunde, auf deren Darstellung hier aus räumlichen Gründen verzichtet wurde. In allen Einzelversuchen verliefen die abfallenden Geraden 1 bis 3 annähernd parallel. Das bedeutet annähernd identische Halbwertzeiten für die Blut-, Plasma- und organisch extrahierbare Radioaktivität.

In der Tab. 2 wurde daher für jeden Versuch nur eine Halbwertzeit angegeben, die als Halbwertzeit des Wirkstoffes angesehen werden kann. Die annähernd gleichen Neigungen der abfallenden Geraden sowohl in der Abb. 6 als auch in der Abb. 10 sprechen dafür, daß die enterale Resorption nach p.o.-Applikation 4 bis 6 Stunden p.a. abgeschlossen war.

Der Schnittpunkt der Ordinate mit der gestrichelt verlängerten Geraden 1 der Abb. 6 entspricht den Y_0 -Werten der Tab. 2. Der Zeitpunkt des Übergangs der Kurve 2 aus dem steil abfallenden Anfangsteil in den annähernd linearen Verlauf entspricht den t_V -Werten (Zeit, nach der die Verteilungskurve nach der i.v.-Injektion abgeschlossen war) der Tab. 2.

3.1.3 Kinetische Werte von ZK 25095 und rechnerische Körperkonzentrationen nach wiederholten Applikationen

In der Tab. 2 werden wichtige pharmakokinetische Werte für das Prüfpräparat ZK 25095 zusammengefaßt. Danach betragen bei den i.v.-Applikationen die extra-

polierten Anfangskonzentrationen im Gesamtblut nach der Verteilung des Pharmakons im Körper 11 - 12 % der applizierten Dosis.

Die Verteilungszeit (t_V) nach der i.v.-Applikation betrug 10 Minuten. Das Verteilungsvolumen (v_V) berechnete sich für ein "Ein-Kompartiment-System" mit ca. 70 % des Körpervolumens. Nach den oralen Applikationen wurden Maximalspiegel im Blut (t_M) 3 - 4 Stunden p.a. erreicht. Sie betrugen im Mittel 9,7 % der applizierten Dosis im Gesamtblut (c_M) und erreichten damit ca. 80 % der Höhe der i.v.-Spiegel (Y_0).

"Halbmaximale" Blutspiegel $\left(\frac{Y_0}{2}, \frac{t_M}{2} \right)$ bestanden

nach den i.v.- und p.o.-Applikationen 10 - 12 Stunden lang. Die Eliminationshalbwertszeiten (t_H) für ZK 25095 betrugen zwischen 8 und 10 Stunden.

Die renale Clearance wurde für die 1. - 12. Stunde p.a. durchschnittlich mit 50 ml/min berechnet. Die totale Clearance (CT) betrug durchschnittlich 72 ml/min, In ihren Gesamtausscheidungen (E) sammelten die drei Probanden im Mittel 81% der applizierten Radioaktivitätsmengen. Das Ausscheidungsverhältnis Urin : Faeces ($U : F$) betrug etwa 3 : 1. Für zwei Probanden wurden nach der oralen Applikation Resorptionsquoten (R) von 97 % bzw. 88 % der applizierten Dosis errechnet. Die Abb. 11 zeigt rechnerische Gewebekonzentrationen, wie sie sich nach wiederholter Applikation von ZK 25095 aufgrund der hier ermittelten kinetischen Daten ergeben könnten. Für die Berechnung der kumulativen Kurven wurden die

folgenden Größen zugrunde gelegt: $vV = 70 \%$ KV, $tM = 4$ h p.a., $KV = 70$ l, $tH = 9$ h und $R = 100 \%$ d.D. Die trichomonazide Konzentration von ZK 25095 betrug in vitro in "gewebeäquivalenter" Lösung ca. 3 mg/l. Für die Darstellung in der Abb. 11 mußte jedoch noch ein inaktiver Metabolitanteil von maximal 50 % der resorbierten Dosis berücksichtigt werden (vergl. Verhältnis von extrahierbarer - und Gesamt-Plasmaradioaktivität der Abb. 4 - 10). Für die trichomonaziden Konzentrationen pro Liter Verteilungsvolumen in viro wurden daher in Abb. 11 6 mg/l zugrunde gelegt. Dieser Konzentration entsprechen bei Einzeldosen von 250 mg 2,4 % d.D./l (einfach gestrichelte Linie) und bei Einzeldosen von 500 mg 1,2 % d.D./l (doppelt gestrichelte Linie).

Aus Abb. 11 könnte für die Therapie die folgende Schlußfolgerung gezogen werden: die niedrigste sinnvolle Einzeldosis für ZK 25095 könnten 250 mg sein. Diese Dosis sollte zweimal täglich, oder besser noch dreimal täglich gegeben werden. Einzeldosen von 500 mg könnten bei zweimal täglicher Gabe, noch höhere Dosen (z.B. 1000 mg) bereits bei einmal täglicher Gabe trichomonazid wirken.

Da es sich um eine neue Substanz mit unbekannter Verträglichkeit handelte, wurde die Dosis in den klinischen Phase-I-Untersuchungen nach oben auf 2 x 250 mg begrenzt und zusätzlich noch eine niedrigere Dosierung von 2 x 200 mg geprüft.

3.2

Klinische Phase-1-Untersuchungen

Bei der ersten Versuchsgruppe mit 19 Patienten, die mit 2 x täglich 250 mg wirksamer Substanz über 6 Tage behandelt wurden, ergab sich in 16 Fällen ein sehr guter Erfolg. Als Kriterien des Therapieerfolges lagen die auf den Prüfbogen (Abb.12) vorgesehenen Befunde zugrunde: Trichomonadennachweis, Ausfluß, lokaler Juckreiz und Brennen beim Wasserlassen.

Bei diesen 16 Patientinnen waren alle oben genannten Befunde negativ, abgesehen von dem Restfluor bei 3 Patientinnen. Die drei restlichen Patientinnen dieser Versuchsgruppe hatten noch deutlich Fluor und vereinzelte Trichomonaden nachzuweisen bei sonstiger Beschwerdefreiheit.

Bei der zweiten Versuchsgruppe mit 24 Patienten ergab sich nach Behandlung mit täglich 2 x 200 mg Tabletten über 6 Tage eine andere Verteilung des Therapieerfolges: Bei 4 Patientinnen waren nach Therapieende noch reichlich Trichomonaden mit z.T. gleichzeitig bestehendem Fluor nachweisbar. Subjektive Beschwerden (Brennen, Juckreiz) bestanden nicht mehr. Bei 7 Patientinnen konnten nur noch vereinzelt Trichomonaden nachgewiesen werden und bei den restlichen 12 Patientinnen der Untersuchungsgruppe war außer geringem Ausfluß objektiv und subjektiv kein pathologischer Befund zu erheben.

Als Nebenwirkungen während der Versuchsperiode wurde während der ersten beiden Behandlungstage

von einer Patientin der Gruppe I leichte Kopfschmerzen, von einer Patientin der Gruppe II Obstipation und Hautjucken beobachtet.

Die vor und nach Behandlung durchgeführten Laboruntersuchungen erwiesen sich als normal und unverändert.

Abschließend kann deshalb gesagt werden, daß das Medikament frei von gravierenden Nebenwirkungen ist. Bezüglich der Dosis-Wirkung-Überlegungen erscheint eine Behandlung unter 2 x 200 mg Trichomonacidum ZK 25095 täglich nicht sinnvoll, da ein sicherer Therapieerfolg nicht gegeben ist. Die Nebenwirkungen bei der Gabe von 2 x 250 mg über 6 Tage sind auch nicht stärker, so daß die höhere Dosierung bei, wie oben gezeigt, deutlich besseren Therapieausichten als gerechtfertigt erscheint.

4. Diskussion

Im ersten Teil der Arbeit bei den pharmakokinetischen Untersuchungen wurde das Präparat ZK 25095 sowohl p.o. als auch i.v. appliziert. Die dabei gefundenen Ergebnisse sollen mit entsprechenden kinetischen Daten des Trichomonacidum Metronidazol (1-2'-Hydroxyäthyl-2-methyl-5-nitroimidazol) Clont[®] verglichen werden.

Da kinetische Untersuchungen mit intravenös appliziertem Metronidazol aus der Literatur nicht bekannt sind, fehlen vergleichbare Daten der Verteilungszeit, des Verteilungsvolumens, der totalen Clearance und der Resorptionsquoten. Nach oraler Applikation von 100 - 200 mg Metronidazol wurden die Konzentrationsmaxima im gleichen Zeitraum p.a. gefunden (26, 28) wie hier nach der oralen Gabe von 250 bzw. 500 mg ZK 25095.

Die vergleichbaren Maximalkonzentrationen im Plasma (in % d.D.) waren bei ZK 25095 höher als beim Metronidazol (26, 28). Die Eliminationshalbwertszeit wurde für Metronidazol unterschiedlich angegeben. Die Angaben reichen von 6,2 Stunden (28) bis zu 9 - 13 Stunden (26). Der mittlere Wert dieser Literaturwerte entspricht ziemlich genau der Eliminationshalbwertszeit des ZK 25095 von 8,7 Stunden. Über die renale Clearance und das Ausscheidungsverhältnis Urin : Faeces fehlen für Metronidazol genaue Angaben. Wie bei ZK 25095 überwiegt auch bei Metronidazol die renale Ausscheidung gegenüber der fäkalen (24,25,28). Übereinstimmend wird angegeben (11,24,25,26), daß ca. 20 - 40 % des oral applizier-

ten Metronidazols unverändert mit dem Urin ausgeschieden wurden. Das entspricht der Urinausscheidung unveränderter Substanz nach oraler Applikation von ZK 25095.

Zieht man die Streubreite pharmakokinetischer Meßergebnisse mit in Betracht, so kommt man insgesamt zu dem Schluß, daß Metronidazol und die Prüfsubstanz ZK 25095 pharmakokinetisch wenig unterschiedlich sind.

Vergleicht man die vorläufigen klinischen Untersuchungsergebnisse der Prüfsubstanz ZK 25095 mit denen des Metronidazols (9, 15, 18), so kann man feststellen, daß bei vermutlich gleichem Therapieerfolg des Metronidazols entweder von vornherein höher dosiert und gleichzeitig über längere Zeit gegeben werden muß (15, 18), oder daß eine zusätzliche vaginale Applikation notwendig wird (9, 18). Lediglich GRASE (9) behandelt wie in der Untersuchungsreihe mit dem Prüfpräparat ZK 25095 für 6 Tage mit einer Gesamtdosis von 3,0 g p.o., appliziert jedoch gleichzeitig während der Behandlungsdauer täglich 100 mg Metronidazol lokal zusätzlich. Da die Therapieergebnisse auch in diesem Fall mit denen der Prüfsubstanz ZK 25095 vergleichbar scheinen, könnte der Vorteil der Prüfsubstanz in einer besseren systemischen Wirksamkeit, die eine wesentliche Dosiserhöhung, Therapieverlängerung und lokale Applikation entbehrlich macht.

Es kann deshalb empfohlen werden, die Prüfsubstanz ZK 25095 in eine kontrollierte klinische Prüfung der Phase 2 zu nehmen, um die vermuteten Vorteile

bezüglich der Wirksamkeit gegenüber Metro-
nidazol zu objektivieren und auch die Art und
Häufigkeit der Nebenwirkungen (2, 7, 14, 15, 19)
vergleichend abschätzen zu können.

5. Zusammenfassung

- 5.1 Die Resorption, Verteilung und Ausscheidung des Prüfpräparates ZK 25095 wurde mit Hilfe von ^{14}C -markierter Substanz bestimmt.
- 5.1.1 Nach der i.v.-Injektion von je 10 mg ZK 25095 an zwei Probanden verteilte sich die Substanz in einem Zeitraum von ca. 10 Minuten zwischen dem Blut und dem Körpergewebe. Das rechnerische Verteilungsvolumen betrug 70 % des Körpervolumens.
- 5.1.2 Nach der oralen Applikation von je 250 mg als Tablette an drei Probanden wurde die Substanz im wenigen Stunden nahezu vollständig resorbiert. Die Maximalspiegel im Blut wurden 3 - 4 Stunden nach der Applikation erreicht. Sie betrugen rund 80 % der auf den Zeitpunkt null extrapolierten Blutspiegel in Prozent der applizierten Dosis, die nach den i.v.-Applikationen erreicht wurden.
- 5.1.3 ZK 25095 wurde mit einer Halbwertszeit von rund 9 Stunden aus dem Körper eliminiert. Die Elimination erfolgte zu 2/3 mit dem Urin und zu 1/3 mit dem Faeces.
- 5.1.4 Aus den Meßergebnissen der pharmakokinetischen Untersuchungsreihe läßt sich ableiten, daß für die Therapie eine Applikation von 2 - 3 x täglich 250 mg ZK 25095 oder 2 x 500 mg p.o. notwendig ist, um einen permanenten trichomonaziden Gewebespiegel zu erreichen.
- 5.2. Da es sich um eine neue Substanz mit unbekannter Verträglichkeit handelte, wurde die Dosis in den

klinischen Phase-1-Untersuchungen gemäß 5.1.4 nach oben auf 2 x 250 mg begrenzt und zusätzlich noch eine niedrigere Dosierung von 2 x 200 mg geprüft. Die Untersuchungen erfolgten in zwei Patientengruppen.

Eine Versuchsgruppe mit 19 Patientinnen wurde über 6 Tage mit 2 x 250 mg ZK 25095 p.o. und eine zweite Gruppe mit 24 Patientinnen mit 2 x 200 mg wirksamer Substanz über 6 Tage behandelt. Dabei wurden die Nebenwirkungen während der Versuchsperiode und der Therapieerfolg, der durch Trichomonadennachweis im Nativpräparat direkt nach Abstrich aus dem hinteren Scheidengewölbe, spätestens 3 Tage nach Therapieende und nach der ersten Menstruation geprüft wurde, registriert.

- 5.2.1 Während der Versuchsperiode klagte eine Patientin der ersten Gruppe an den ersten beiden Behandlungstagen über Kopfschmerzen. In der zweiten Versuchsgruppe trat bei einer Patientin während der Therapie Obstipation und bei einer anderen Hautjucken auf. Die durchgeführten Laboruntersuchungen waren vor und nach Behandlung mit ZK 25095 unverändert normal.
- 5.2.2 Der Therapieerfolg war bei der ersten Gruppe mit 2 x 250 mg ZK 25095 bei 16 Patientinnen als sehr gut zu bezeichnen. Es bestanden weder klinische Symptome noch waren Trichomonaden im Abstrich nachweisbar. Bei den restlichen 3 Patientinnen bestanden bei sonst fehlender klinischer Symptomatik ein geringer Restfluor und der Nachweis vereinzelter Trichomonaden. Bei der zweiten Versuchsgruppe mit 24 Patientinnen ergab bei einer Therapie mit 2 x 200 mg

ZK 25095 über 6 Tage folgendes Ergebnis: 12 Patientinnen boten außer einem geringen Ausfluß keine subjektiven und objektiven pathologischen Befunde mehr. Bei 7 Patientinnen waren noch vereinzelt Trichomonaden nachweisbar bei gleichzeitig bestehendem Fluor. 4 Patientinnen boten neben Fluor noch reichlich nachweisbare Trichomonaden. Alle Patientinnen waren nach der Therapie beschwerdefrei.

- 5.2.3 Aus den aus der klinischen Phase-1-Untersuchung gefundenen Ergebnissen der guten Wirksamkeit bei unbedeutenden Nebenwirkungen des Prüfpräparates ZK 25095 geht hervor, daß es gerechtfertigt ist, mit dem Präparat in den klinischen Phase-2-Versuch zu gehen, in dem das Prüfpräparat im kontrollierten Versuch bei einer größeren Patientenzahl angewandt wird.

6. Abbildungen und Tabellen :

Geschlecht	männl. oder weibl.			
Gewicht (kg)	-			
Dosis/ Vpn (mg)	10 (in 2 ml Lsg.)			
Markierung	2- ¹⁴ C, 50 μ Ci/Vpn			
Applikation	i. v.		p. o.	
Probe	Blut	Plasma	Urin	Faeces
1 (')				
2 "				
4 "	+	+		
6 "				
10 "	+	+		
15 "		0		
30 "	+	0	+	+
45 "				
60 "	+	0	+	+
90 "				
2 (h)	+	0	+	0
3 "		0		
4 "	+	0	+	+
5 "		0		
6 "	+	0	+	0
7 "		0		
8 "	+	0	+	+
10 "		0		
12 "	+	0	+	0
24 1 (d)	+	0	+	0
36 2	+	0	+	+
3 3	+	0	+	+
4 4		0		+
5 5			0	0
6 6			0	0
7 7			0	
8 8	Blut: ca. 2 ml je Probe			
9 9	Plasma: ca. 3 ml je Probe			
10 10	Urin: ca. 5 ml je Probe, Gesamtmenge in ml			
	Faeces: quantitativ			

Abb. 2: Versuchsplan für i. v. - Versuchsreihe (+)
und für p. o. -Versuchsreihe (o)

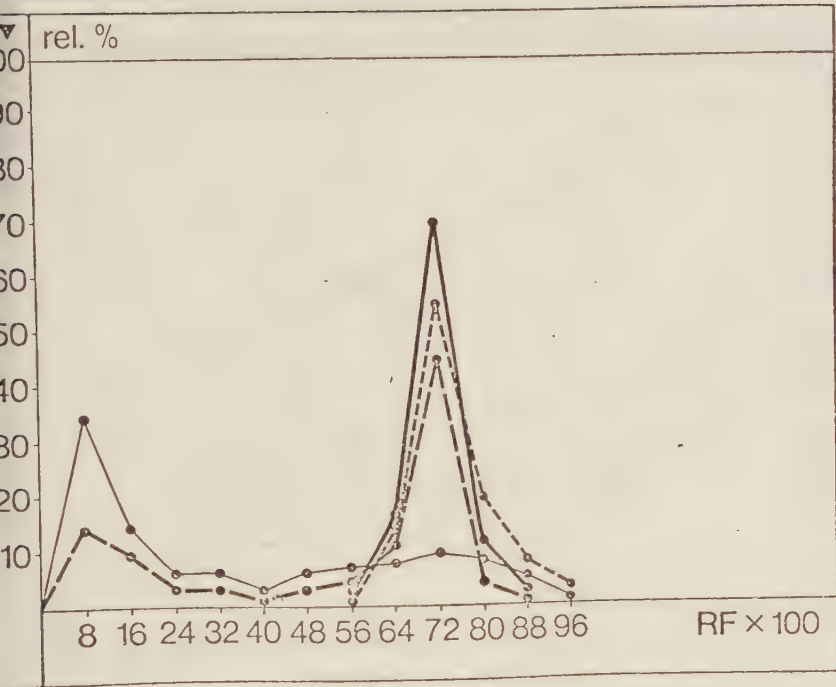


Abb.: 3: relative Radioaktivitätsverteilung im
Dünnschichtchromatogramm

- | | | |
|---|-----------|---------------------------|
| 1 | ————— | ZK 25095 in Leerurin |
| 2 | - - - - - | 2 - 4 h -Sammelurin von |
| | | E. W. nach p.o.-Appl. |
| | | von 250 mg ZK 25095 |
| 3 | - - - - - | organische Phase des |
| | | extrahierten Urins der |
| | | Kurve 2 |
| 4 | ————— | wässrige Phase des extra- |
| | | hierten Urins der Kurve |

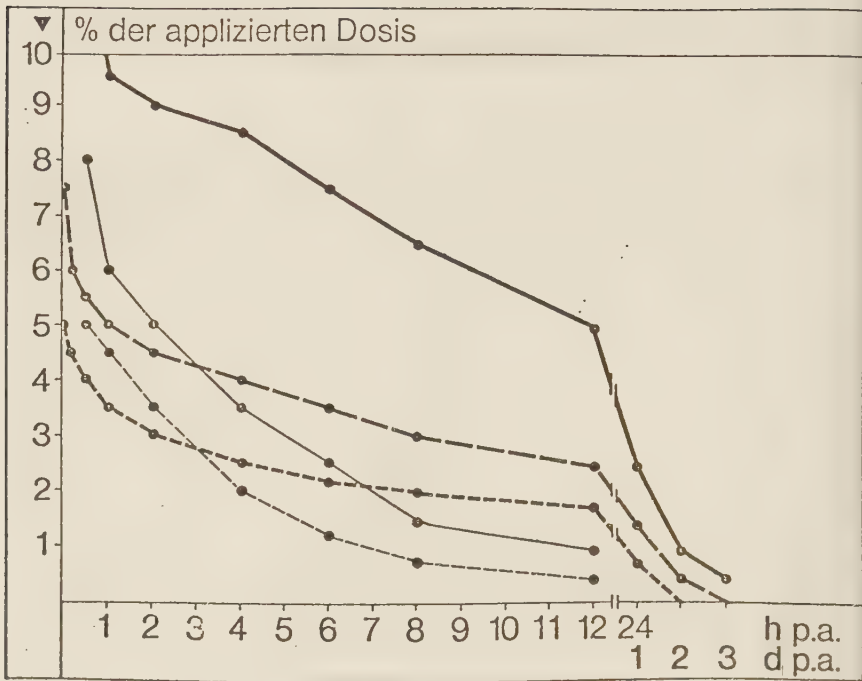


Abb. 4: E. W., 10 mg i. v.

1	—————	Gesamtblut
2	—————	Gesamtplasma
3	- - - - -	Org. Extrakt von
4	—————	Urinausscheidung
5	- - - - -	Org. Extrakt von

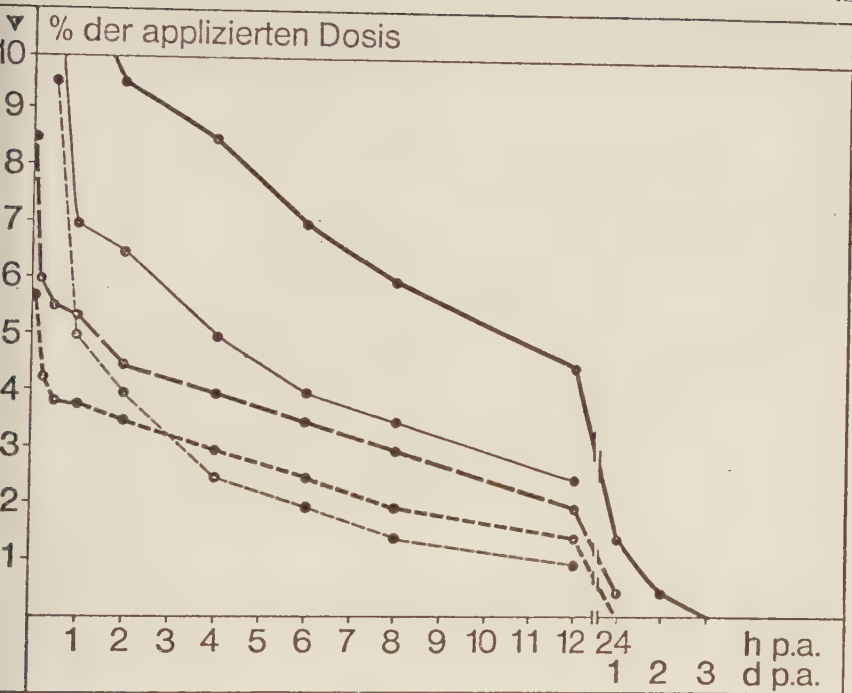


Abb. 5: W. Sch., 10 mg i. v.

- | | | |
|---|--|--------------------|
| 1 | | Gesamtblut |
| 2 | | Gesamtplasma |
| 3 | | Org. Extrakt von 2 |
| 4 | | Urinausscheidung/h |
| 5 | | Org. Extrakt von 4 |

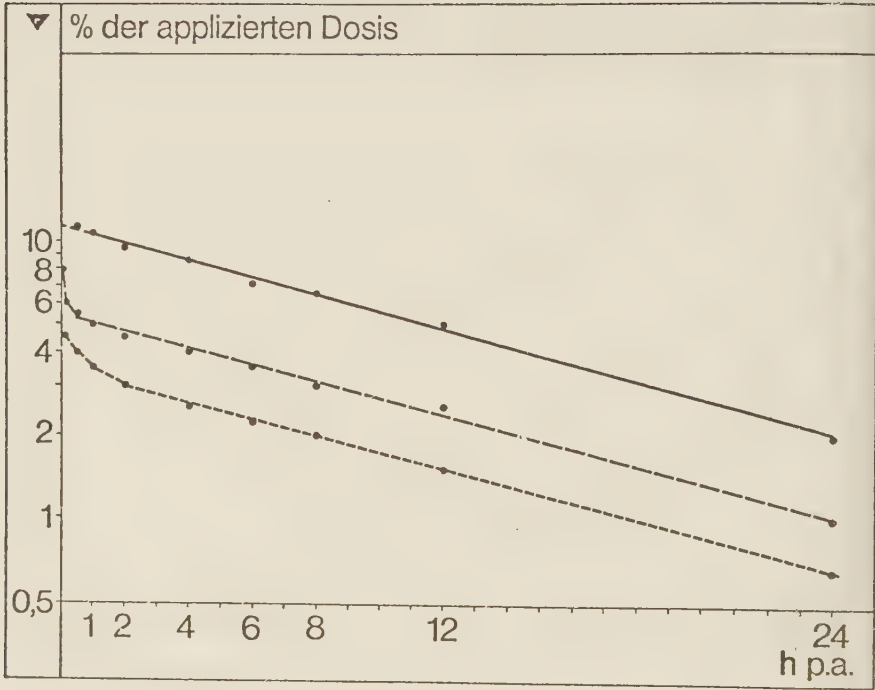


Abb.6: Mittelwerte von E. W. und W. Sch., 10 mg i. v.

- | | | |
|---|-----------|--------------------|
| 1 | ————— | Gesamtblut |
| 2 | - - - - - | Gesamtplasma |
| 3 | | Org. Extrakt von 2 |

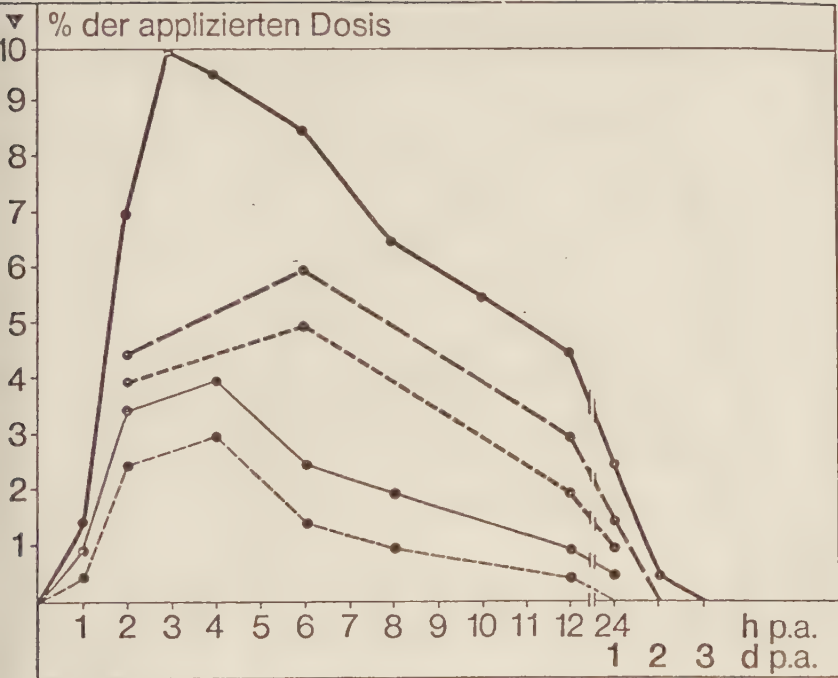


Abb. 7: H. H., 250 mg p. o.

- | | | |
|---|--|--------------------|
| 1 | | Gesamtblut |
| 2 | | Gesamtplasma |
| 3 | | Org. Extrakt von 2 |
| 4 | | Urinausscheidung/h |
| 5 | | Org. Extrakt von 4 |

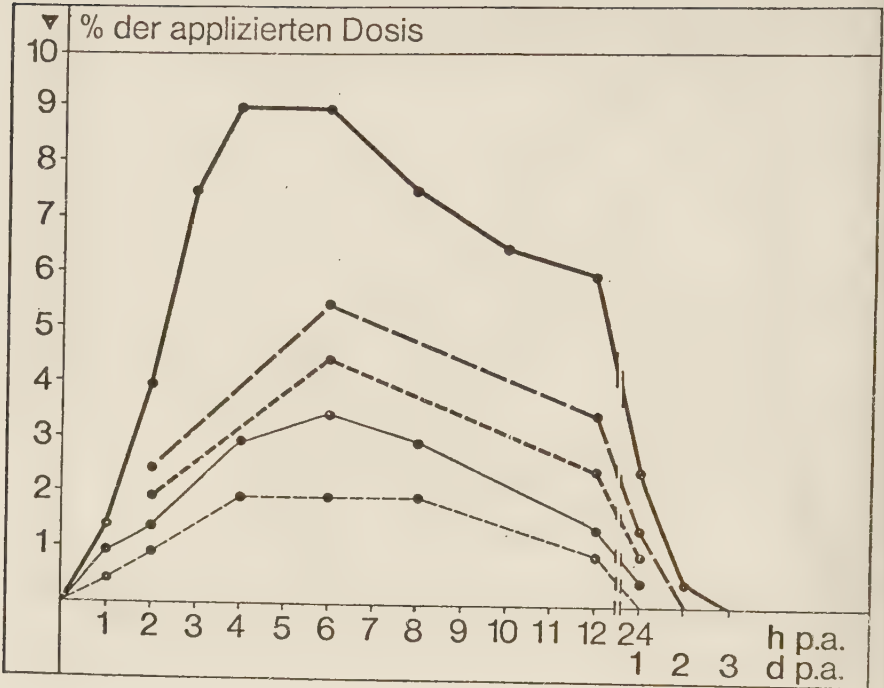


Abb. 8: E. W., 250 mg p.o.

- | | | |
|---|-----------|--------------------|
| 1 | ————— | Gesamtblut |
| 2 | ————— | Gesamtplasma |
| 3 | - - - - - | Org. Extrakt von 2 |
| 4 | ————— | Urinausscheidung/h |
| 5 | - - - - - | Org. Extrakt von 4 |

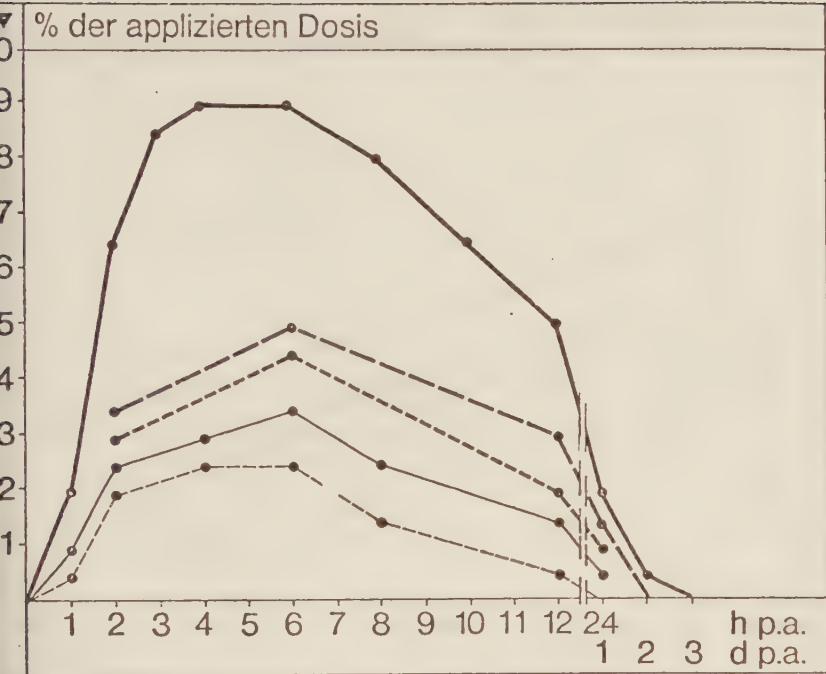


Abb. 9: W. Sch., 250 mg p. o.

- | | | |
|---|-----------|--------------------|
| 1 | ————— | Gesamtblut |
| 2 | ————— | Gesamtplasma |
| 3 | - - - - - | Org. Extrakt von 2 |
| 4 | ————— | Urinausscheidung/h |
| 5 | - - - - - | Org. Extrakt von 4 |

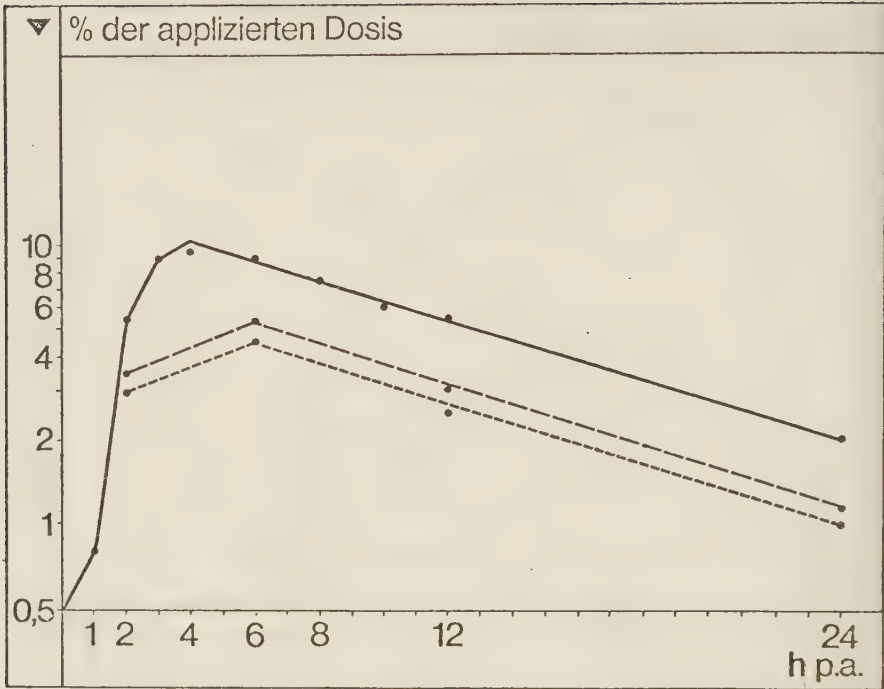


Abb. 10: Mittelwerte von H. H., E. W. und W. Sch.,
250 mg p.o.

- | | | |
|---|--|--------------------|
| 1 | | Gesamtblut |
| 2 | | Gesamtplasma |
| 3 | | Org. Extrakt von 2 |

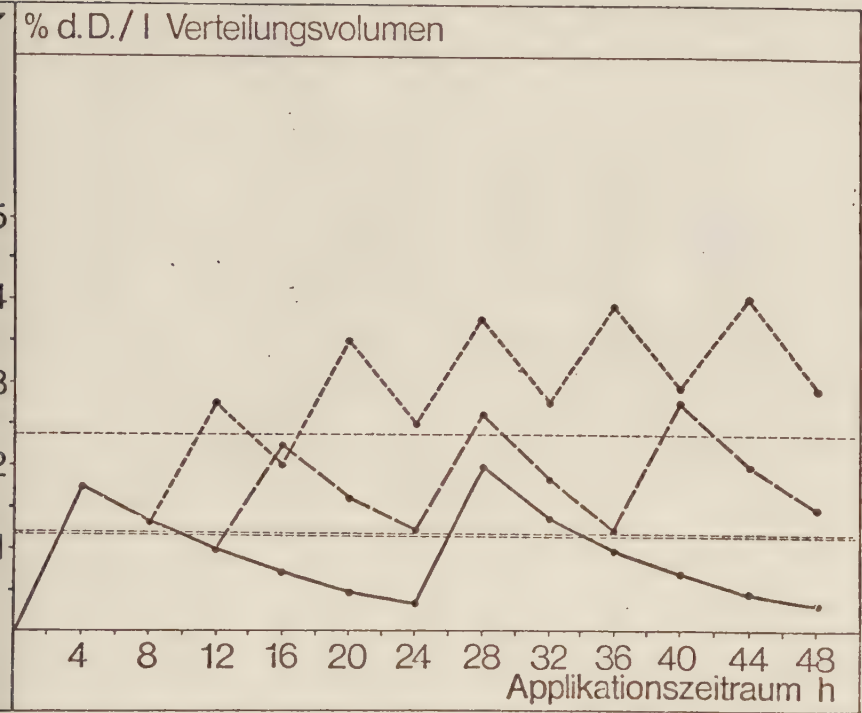


Abb. 11: Theoretischer Gewebespiegel bei wiederholter Applikation $vV = 70\%$ KV, $t_M = 4h$ p.a., $c_M = 80\%$ Y_0
 $t_H = 9h$, $R = 100\%$

- | | | |
|---|-----------------|---------------------------|
| 1 | ————— | $\tau = 24 h$ (1 x tgl.) |
| 2 | ——— ——— ——— ——— | $\tau = 12 h$ (2 x tgl.) |
| 3 | - - - - - | $\tau = 8 h$ (3 x tgl.) |

----- trichomonacider Spiegel bei 250 mg

===== trichomonacider Spiegel bei 500 mg

Antitrichomonas-Präparat SH 240

* Bitte genaue Präparatebezeichnung eintragen

Schreibfeld für
Name und Anschrift des Arztes

Intakter Patientin		Geburtsdatum		Krankenkartei-Nr.	
Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)			
Rasse	1 - weiß 2 - schwarz	3 - orientalisches 4 - asiatisch	5 - andere		

Therapiebeginn Datum	Tag	Monat	Jahr	Dosierung	x täglich	für die Dauer von	Tagen	mg	Tabl. eingenommen	1 - weiß 2 - schwarz	3 - orientalisches 4 - asiatisch	5 - andere	Patentin	1 - nein 2 - ja 3 - fraglich	Kontinuität während Therapieperiode eingehalten	1 - nein 2 - ja 3 - fraglich
----------------------	-----	-------	------	-----------	-----------	-------------------	-------	----	-------------------	-------------------------	-------------------------------------	------------	----------	------------------------------------	---	------------------------------------

Befunde	1 Tag vor Therapiebeginn	1 - nein 2 - gering 3 - mittelstark 4 - stark	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig
---------	--------------------------	--	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---

Gynakologische Untersuchung	1 - nein 2 - gering 3 - mittelstark 4 - stark	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja
-----------------------------	--	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---	--------------------

Belastigender Geruch	1 - nein 2 - gering 3 - mittelstark 4 - stark	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja
----------------------	--	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---	--------------------

Belastigender Geruch	1 - nein 2 - gering 3 - mittelstark 4 - stark	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja
----------------------	--	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---	--------------------

Brennen	1 - nein 2 - gering 3 - mittelstark 4 - stark	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja
---------	--	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---	--------------------

Mikroskopischer Nachweis	1 - nein 2 - gering 3 - mittelstark 4 - stark	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja
--------------------------	--	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---	--------------------

Nachweis	1 - nein 2 - gering 3 - mittelstark 4 - stark	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja
----------	--	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---	--------------------

Sonstige Beobachtungen	1 - nein 2 - gering 3 - mittelstark 4 - stark	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja	1 - gelegentlich 2 - häufig 3 - ständig	1 - nein 2 - ja
------------------------	--	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---	--------------------	---	--------------------

Candida-Nachweis	1 - negativ 2 - positiv	1 - negativ 2 - positiv	1 - negativ 2 - positiv	1 - negativ 2 - positiv	1 - negativ 2 - positiv	1 - negativ 2 - positiv	1 - negativ 2 - positiv	1 - negativ 2 - positiv	1 - negativ 2 - positiv	1 - negativ 2 - positiv	1 - negativ 2 - positiv	1 - negativ 2 - positiv	1 - negativ 2 - positiv	1 - negativ 2 - positiv	1 - negativ 2 - positiv	1 - negativ 2 - positiv
------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------

Therapieende Datum	Tag	Monat	Jahr	1 - negativ 2 - positiv	1 - negativ 2 - positiv	1 - negativ 2 - positiv	1 - negativ 2 - positiv	1 - negativ 2 - positiv	1 - negativ 2 - positiv	1 - negativ 2 - positiv	1 - negativ 2 - positiv	1 - negativ 2 - positiv	1 - negativ 2 - positiv	1 - negativ 2 - positiv	1 - negativ 2 - positiv	1 - negativ 2 - positiv
--------------------	-----	-------	------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------

Abb. 12 : Prüfprotokoll für die klinische Phase I - Untersuchungen

mikrobiologische Bestimmung, 500 mg p.o.			Radioaktivitätsmessung im organischen Extrakt, 250 mg p.o.		
Proband	% d.D. im 48-h-Urin	% d.D. im Gesamtplasma (cM)	Proband	% d.D. im 48-h-Urin	% d.D. im Gesamtplasma (cM)
R.D.	31,9	4,5	H.H.	22,5	4,9
H.-J.K.	25,6	4,1	E.W.	42,8	4,6
H.W.	21,6	5,0	W.Sch.	33,0	4,4
Mittel	26,4	4,5	Mittel	32,7	4,6

Tab. 1 : Vergleich der Wirkstoffbestimmung im Urin und Plasma von sechs Probanden auf mikrobiologische Weise und mittels Radioaktivitätsmessung des organischen Extraktes

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. ASNERVA, J., VOLONA, L., PRIBYLKOVA, R.:
Trichomonas-Untersuchungen im CSSR-Bezirk Ostrava.
Angew. Parasitologie 13 (1971) 168.
2. BAUER, H.: Zur modernen Chemotherapie der urogenitalen Trichomonas.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 21 (1961) 1208.
3. BECK, K.J.: Aktuelle Probleme zur Trichomonas vaginalis.
Medical Tribune, Jahrg. 9 Nr. 41, 21.
4. BERGGREN, O.: Association of carcinoma of the uterine cervix and trichomonas vaginalis infestations.
Amer. J. Obstet. Gynec. 105, Nr. 2 (1969) 166.
4. DETTLI, L., in KUEMMERLE, H. P., GARRET, E. R., SPITZY, K. H.:
Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie.
Urban und Schwarzenberg, München 1973.
Kapitel: Pharmakokinetik bei repetierter Arzneimittelapplikation.
6. DOST, F. H.: Grundlagen der Pharmakokinetik.
Georg Thieme, Stuttgart 1968.
7. DUREL, P., ROIVON, SILBOULET, BOREL:
Systemic treatment of human Trichomoniasis with a derivate of nitro-imidazole.
Brit. J. vener. Dis. 36 (1960).
8. GLADTKE, E., von HATTINGBERG, H. M.:
Pharmakokinetik
Springer, Berlin 1973.
9. GRASE, E. U.: Blutungsanomalien bei Trichomonas vaginalis-Infektion.
Dtsch. med. Wschr. 98 (1973) 375.
0. HESSELTINE, H. C. :
Vulval and vaginal mykosis and trichomoniasis
Amer. J. Obstet. Gynec. 40 (1940) 841
1. INGS, R. M., LAW, G. L., PARNELL, E. W. :
The metabolism of metronidazol
Biochem. Pharmacol. 15 (1966) 515
2. JAWETZ, E., MELNICK, J. L., ADELBURG, E. A. :
Medizinische Parasitologie
Springer, Berlin 1973

13. KÄSER, O., v. FRIEDENBERG, OBER, K. G., THOMSON, K.,
ZANDER, J. :
Gynäkologie und Geburtshilfe
Thieme - Verlag, Stuttgart 1972.
14. KRAUSHOLD, E., BIRNBAUM :
Kritische Bemerkungen zur Behandlung der
Trichomonadenkolpitis
Archiv. Gynäk. 195 (1961) 72 .
15. LAMAN, A. et al. : Vaginitis in women diagnosis and treatment
Am. L. Obstet. Gynecol. 92/1 (1965) 342 .
16. PRILL, H. J. : Prophylaxe der Vaginaltrichomoniasis
Ther. der Gegenwart 111 (1972) 1120 .
17. RITSCHER, A. W. :
Angewandte Biopharmazie
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft,
Stuttgart 1973 .
18. ROBINSON GOPI MIRCHANDANI, S. C. :
Trichomonas vaginalis . Further observation
on metronidazole (including infant follow - up)
Am. J. Obstet. Gynecol. 93/4 (1965) 502 .
19. RÖCKL, H., BORELLI, S., HORDIECK, L. :
Behandlungsergebnisse mit dem Imidazolderivat
Clont[®] bei Trichomoniasis
Dtsch. med. Wschr. 86 (1961) 1130 .
20. SCHERING DEPARTMENT CHEMOTHERAPIE :
Prüfprotokoll für ZK 25095, tierexperimentelle
Untersuchung vom 10.4.1970
21. SCHERING DEPARTMENT EXSP! TOXIKOLOGIE :
Pharmaberichte Nr. 233, 320, 338, 449, 500 .
22. SIMON, C., STILLE, W. :
Antibiotika Therapie
Schattauer - Verlag, Stuttgart 1973, 287 .
23. SCHNELL, J. D., ANDREWS, P., PLEMPER, M. :
Die vaginale Kontamination der weiblichen
Bevölkerung einer Großstadt mit Trichomona-
den und Hefen.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 32 (1972) 1007 .

24. STAMBOUGH, J. E., FEO, L. G., MANTHEI, R. W.:
Isolation and identification of the major
urinary metabolite of metronidazole.
Life. Sci. 6 (1967) 1811.
25. STAMBOUGH, J. E., FEO, L. G., MANTHEI, R. W.:
The isolation and identification of the
urinary oxidative metabolites of metro-
nidazol in man.
J. Pharmacol. Exp. Therp. 161 (1968) 373.
26. TAYLOR, J. A., MIGLIARDI, J. R., SCHACH v. WITTENAU, M.:
Tinidazole and metronidazole pharmacokinetics
in man and mouse.
Antimikrobial Agents and Chemother. 9
(1969) 267.
27. TRUSSEL, R. E.:
Trichomonas vaginalis und *Trichomoniasis*
Ch. C. Thomas, Springfield (Ill) 2947.
28. WELLING, P. G., MORNO, A. M.:
The pharmacokinetics of metronidazol and
tinidazole in man.
Arzneim. -Forschung (Drug. Res.) 22 (1972)
2128.

Lebenslauf

Am 31.5.1945 wurde ich als Sohn des Polizeioffiziers Paul Wagener und seiner Ehefrau Klara Wagener, geb. Lipski in Bleicherode/Harz geboren. Mein Vater ist im Krieg gefallen. Ostern 1952 wurde ich in die 6. Grundschule zu Berlin-Zehlendorf eingeschult. Nach Vollendung des 4. Schuljahrs besuchte ich das Canisius-Kolleg in Berlin-Tiergarten, wo ich am 10.3.1965 die Reifeprüfung ablegte. Am 4.6.1965 nahm ich mein Studium an der Freien Universität Berlin an der medizinischen Fakultät auf. Im September 1971 legte ich das medizinische Staatsexamen ab. Im Anschluß daran ging ich als Medizinalassistent an das Martin-Luther-Krankenhaus in Berlin 33 auf die Innere Abteilung. z.Z. bin ich als Assistent auf der Inneren Abteilung des Martin-Luther-Krankenhauses beschäftigt.

Zum Schluß erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. G. Laudahn für die freundliche Überlassung des Themas sowie seine Beratung während der Durchführung der Untersuchungen herzlich zu danken.

Außerdem danke ich Herrn Dr. U. Speck, Dept. Biodynamik der Schering AG., der es mir ermöglichte, mich in die Methodik pharmakokinetischer Untersuchungen einarbeiten zu können.

